Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.
(Vorstand: Prof. Dr. med. et phil. F. Flury.)

Beiträge zur pharmakologischen Wertbestimmung von Akonitpräparaten.

Inaugural-Dissertation

verfasst und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Dr. phil. Carl Dittmar

aus

Heilbronn.

Würzburg
Georg Graßer, vormals Franz Staudenraus
1932

Referent:

Prof. Dr. med. et phil. F. Flury.

Beiträge zur pharmakologischen Wertbestimmung von Akonitpräparaten.

Eine unserer ältesten Arzneipflanzen ist der blaue Sturmhut (Aconitum Napellus). Die Wurzelknollen dieser in den Alpen wild wachsenden Ranunculacee wurden schon zur Römerzeit zu Giftmorden verwendet. Auch die antipyretische und antialgetische Wirkung dieser Pflanze war den alten Aerzten bekannt. Neben dem Eisenhut gibt es in verschiedenen Ländern noch eine ganze Reihe anderer zum Teil sehr giftiger Aconitumarten, z. B. die nordische (A. septentrionale) und die ausserordentlich giftige ostindische (A. ferox). In den Knollen des Eisenhuts ist neben zahlreichen anderen Alkaloiden in der Hauptsache das Alkaloid Aconitin enthalten, das zum ersten Mal 1833 von *Geiger* und *Hesse* isoliert und 1862 von *Groves* in kristallisiertem Zustand dargestellt wurde. Die chemische Konstitution des Aconitins konnte bis jetzt noch nicht vollständig ermittelt werden. Die Aconitine sind esterartige Verbindungen von Aconin mit Essigsäure, Benzoesäure und anderen organischen Säuren.[1]) Das Aconin selbst soll eine tertiäre Base mit 4 Methoxyl-, mehreren Hydroxyl- und einer NCH_3-Gruppe sein. Die Bruttoformel von Aconitin ist nach *Tappeiner* $C_{34}H_{47}NO_{11}$; es kristallisiert in rhombischen Prismen vom F. P. 197°—198°. Salze sind mehrere bekannt: ein Chlorhydrat, ein Nitrat $C_{34}H_{47}NO_{11} \cdot HNO_3 + 5H_2O$ usw.

Das Aconitin ist wohl das giftigste der bekannten Alkaloide. Die letale Dosis für den Menschen ist peroral schon 3—4 mg. Die pharmakologischen Wirkungen des Aconitins sind sehr mannigfaltig und schwer zu analysieren. Es greift am ganzen Nervensystem an und ausserdem werden auch die Muskeln und muskulösen Organe unabhängig von der Innervierung betroffen. Man beobachtet bei Vergiftungen heftige Reizwirkungen der sensiblen, motorischen und sekretorischen Nerven, der quergestreiften und glatten Muskulatur mit anschliessender Lähmung, allgemeine Sensibilitätsstörungen, Parästhesien, Krämpfe, Mydriasis, Pulsus irregularis, Pulsus alternans. Die intrakardialen Hemmungsapparate und die Medullazentren werden vorübergehend gereizt. Die Körpertemperatur sinkt. Der Tod erfolgt durch Atmungsstillstand oder Herzlähmung. Alle Teile des Zentralnervensystems werden bei der Vergiftung betroffen.

Die Nervensubstanz ist ausserordentlich empfindlich gegen Aconitin. Noch in einer Konzentration von $1:2.10^6$—

[1]) Freund, Ber. der Deutsch. Chem. Ges. 27, 433, 720; 28, 192, 2537.

1:4.10^6 wird nach 8—20 Stunden die elektrische Reizbarkeit der motorischen Nerven aufgehoben[1]). Auch die sensiblen Nerven sollen dieselbe Empfindlichkeit haben[2]). Eine Entgiftung der durch Aconitin vergifteten Nervenfasern durch Auswaschen mit Ringerlösung gelang nicht. Auch die kontraktile Substanz der Skelettmuskeln zeigt eine ähnliche Empfindlichkeit gegen Aconitin, aber die Affinität des Aconitins zur Nervensubstanz ist viel grösser, der Nerv wird vor dem Muskel gelähmt und ausserdem wird der Muskel durch Auswaschen mit Ringerlösung nach der Vergiftung wieder funktionsfähig, was bei der Nervenfaser nicht möglich ist.

Von besonderem Jnteresse für die pharmakologische Wertbestimmung ist die Aconitinwirkung auf das isolierte Froschherz an der Straub'schen Kanüle. Man beobachtet nach Zugabe des Giftes in Ringerlösung folgende Erscheinungen:

1. Stadium: die Wirkung setzt nach einer, je nach der Giftkonzentration verschieden langen Latenzzeit ein mit einer Beschleunigung der Schlagfolge bis zum 8 fachen der ursprünglichen Schlagfrequenz, gleichzeitig vermindert sich die Schlaghöhe, sodass man am Kymographion bei langsam laufender Trommel eine charakteristische, in Form einer Parabel abfallende Kurve erhält. Oft zeigen sich aber — besonders bei allmählicher Beschleunigung der Schlagfrequenz — nur Extrasystolen mit oder ohne kompensatorischer Pause und periodische Schwankungen der Amplitude.

2. Stadium: auf das Maximum der Beschleunigung folgt eine Periode der Inkoordination der Vorhof- und Ventrikel-Systolen. Der Uebergang vom ersten Stadium ins zweite kann ganz allmählich erfolgen, oder es wechselt Stadium 1 und 2 einige Male ab, bis allein das Stadium 2 auftritt. Manchmal fehlt das 2. Stadium ganz, unabhängig von der Giftkonzentration.

3. Stadium: Der Herzmuskel kehrt allmählich unter plötzlichem Frequenzwechsel zur ursprünglichen Schlagfolge zurück, gleichzeitig zeigt sich die schwächende Wirkung des Aconitins auf den Herzmuskel in einer Abnahme der Amplitude der Systolen, die schliesslich zum Stillstand des Ventrikels führt.

Alle jene Erscheinungen wechseln quantitativ bei jedem Herz, mit der Temperatur, mit der Giftkonzentration, mit den geringsten Aenderungen in der Zusammensetzung der Ringerlösung (vor allem im Ca-Gehalt) und auch beim glei-

[1]) Hartung, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 66,58/1911.

[2]) Langley und Dickinson, Journ. of Phys. 11 Suppl. 509.

chen Herz erhält man nach dem Auswaschen mit Ringer bei einer zweiten Vergiftung unter denselben Bedingungen wie bei der ersten niemals wieder die gleiche Kurve wie nach der ersten Vergiftung. Nur im Grundprinzip erscheinen die charakteristischen 3 Vergiftungsstadien (besonders das erste) immer wieder in den Kurven und eignen sich so recht gut zum qualitativen Nachweis selbst minimaler Mengen von Aconitin. Diese Verschiedenartigkeit der Erscheinungen ist auch leicht erklärlich, wenn man bedenkt, an wieviel Stellen das Aconitin am Herz angreifen kann: an den Nervenfasern des Vagus und Sympathicus, am Herzmuskel selbst und besonders am Reizleitungssystem[1]). Nach einer Hypothese von *Burridge*[2]) soll sogar durch Einwirkung von Aconitin auf den Herzmuskel ein neues Gewebe von besonderer Reaktionsfähigkeit entstehen. Ausserdem lässt sich ein so komplizierter räumlicher Bewegungsvorgang wie die Herzperistaltik nicht ohne weiteres durch Projektion auf die eine Ebene der Schreibtrommel in einer Kurve analysieren, es müssten dazu ganz andere Methoden ausgedacht werden.

Was die therapeutische Verwendbarkeit des Aconitins betrifft, so soll es in kleinen Dosen bei Neuralgien (besonders Trigeminusneuralgie), Myalgien und Arthralgien günstig wirken, auch in Fällen, wo die übliche Salicyltherapie versagte, ebenso bei Schmerzen infolge von Entzündungen seröser Häute (Pleuritis, Pericarditis, Peritonitis). Die günstigen klinischen Erfahrungen bei pleuritischen Affektionen sollen sich abgesehen von der Schmerzstillung auch durch die Erregbarkeitssteigerung des Lungenvagus bei niederen Aconitindosen erklären lassen[1]). Trotzdem sind Extrakte aus Aconitumknollen und auch das reine Aconitin in Deutschland nicht mehr officinell. Der Grund liegt neben der enormen Giftigkeit vor allem in der raschen Zersetzlichkeit selbst der reinen Aconitinlösungen. Es tritt eine hydrolytische Zersetzung ein und es bildet sich eine Reihe von Spaltprodukten (Aconin, Benzaconin etc.[2]), die 200—2000 mal weniger giftig sind als das reine Aconitin. Die Wirksamkeit einer wässerigen Aconitinlösung soll nach Versuchen in 4 Monaten um das $6^1/_2$ fache gesunken sein[3]), während alkoholische Lösungen eine etwas geringere Zersetzlichkeit zeigten. Ausserdem

---

[1]) Takahashi, Acta scholae med. Kioto 10, 309, 365.

[2]) Burridge, Arch. Intenat. de pharmakodyn. et de thérapie, Band 27, H. 5/6, S. 353—362 (425).

[3]) Keller und Loeser. Ber. d. ges. Physiol., Bd. 52, S. 829.

[4]) Jauregui. Journ. of the Americ. Pharmaceut. Assoc., Bd. 16, S. 1045-1052.

[5]) Goris & Metin, Cpt. ren d. hebdom. des sci en ces de l'academie des sci en ces B. 180 Nr. 19, S. 1443—1445 (1925).

sollen auch grosse individuelle Unterschiede in der Giftempfindlichkeit gegen Aconitin bestehen, die auf der verschieden schnellen Resorption im Magendarmkanal beruhen. So wird natürlich eine richtige Dosierung einer Aconitinlösung unmöglich, falls es nicht gelingt, die Lösungen durch irgendwelche Methode beständiger zu machen.

Die grosse Zersetzlichkeit des Aconitins macht zur dauernden Kontrolle Gehaltsbestimmungen für Zubereitungen der Droge zur Notwendigkeit. Die üblichen chemischen Methoden versagen, da sie für das Aconitin und seine Zersetzungsprodukte dieselben Reaktionen ergeben. Die Reaktion von *Jürgens*[1]) (Nachweis von Aconitin als Jodid) ist nur bei ganz reinem Aconitin anwendbar. Auch biologische Methoden wie die Geschmackprobe nach *Führer*[2]) eignen sich nicht zur quantitativen Bestimmung. So bleiben nur 2 pharmakologische Verfahren zur Auswertung übrig:

1. Die Bestimmung der minimalen letalen Dosis am Meerschweinchen;
2. die Wertbestimmung am isolierten Froschherz.

Eigene Versuche

Zu meinen Versuchen verwendete ich eine Reihe von Aconitinpräparaten und zwar:

Aconitinum crist. purum Merck F. P. 197—198°

Aconitinum nitricum Merck.

und mehrere Proben von Aconitysat, die durch Dialyse aus verschiedenen Teilen der Pflanze hergestellt waren.

Extrakt I („Aconitysat")
Gelblicher Alkoholextrakt mit aromatischem Geruch; gibt auf Fliesspapier aufgegossen nach dem Verdunsten des Alkohols wenig Rückstand mit schwachem Geruch.

Extrakt II (Aconitysat aus Wurzelknollen)
Gelblich-brauner Alkoholextrakt von ähnlichem Geruch; auf Fliesspapier wenig Rückstand, mit schwachem Geruch.

Extrakt III (Aconitysat aus Blättern)
Brauner Alkoholextrakt von eigenartigem Geruch; viel gelber Rückstand mit an Baldrian erinnerndem Geruch nach Verdunsten des Alkohols auf Fliesspapier.

---

[1]) Autenrieth, Nachweis der Gifte auf chem. Weg, S. 248—249.

[2]) Führer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 66, 179 (1911).

1. Bestimmung derr minimalen letalen Dosis am Meerschweinchen.

Die Bestimmung der minimalen letalen Dosis am Meerschweinchen wurde wie üblich gemacht: Es wurden verschieden grosse Dosen der Lösungen Meerschweinchen unter die Bauchhaut gespritzt und beobachtet, welche Dosis nach 6 Stunden gerade noch zum Tod führte, während bei der nächst niedrigen die Tiere noch überlebten. Es wurden dabei folgende Vergiftungssymptome beobachtet: Speichelfluss, Brechkrämpfe, erhöhte Atemfrequenz, Harnentleerung, Mydriasis, Muskelzuckungen, Lähmung beginnend an den hinteren Extremitäten, schliesslich Tod unter klonischen Konvulsionen. Todesursache war Atemlähmung oder Herzstillstand. Als Standardlösung wurde eine Aconitinlösung 1:10 000 hergestellt (d. h. 0,01 g Aconitinum krist. purum Merck im 100 ccm Messkolben gelöst in einer mit etwas Essigsäure angesäuerten physiologischen Kochsalzlösung). 1 ccm dieser Lösung enthielt also 0,1 mg Aconitin. Als tödliche Grenzdosis wurde gefunden, 0,55 ccm = 0,055 mg/kg Tier, ein Ergebnis, das sehr gut mit in der neueren Literatur angegebenen Daten übereinstimmt[1]).

Standardlösung (Aconitin 1:10 000)

Tiergewicht	Dosis pro Tier	Dosis pro kg Tier	
585 g	0,20 ccm	0,35 ccm	überlebt
625 g	0,28 ccm	0,45 ccm	„
490 g	0,24 ccm	0,50 ccm	„
545 g	0,30 ccm	0,55 ccm	Tod nach 20 Min.
565 g	0,50 ccm	0,80 ccm	„ „ 10 „
600 g	0,60 ccm	1,00 ccm	„ „ 10 „
653 g	0,80 ccm	1,20 ccm	„ „ 10 „

Extrakt 1 „Aconitysat" Bürger (unverdünnt)

Tiergewicht	Dosis pro Tier	Dosis pro kg Tier	
490 g	0,10 ccm	0,20 ccm	überlebt
685 g	0,20 ccm	0,29 ccm	„
510 g	0,20 ccm	0,40 ccm	„
480 g	0,24 ccm	0,50 ccm	„
460 g	0,29 ccm	0,60 ccm	„
500 g	0,30 ccm	0,60 ccm	„
525 g	0,31 ccm	0,60 ccm	Tod nach 4 Std.
480 g	0,32 ccm	0,65 ccm	„ „ 3 „
560 g	0,40 ccm	0,70 ccm	„ „ 1 „
562 g	0,50 ccm	0,90 ccm	„ „ 1 „
597 g	1,00 ccm	1,70 ccm	„ „ 1 „

[1]) Malmanche u. Janot, Bull. Sc. Pharm. 36, 273—285; Munch u. Gittinger, Journ. Americ. Pharm. Assoc. 18, 17—24; Jauregui, Journ. Americ. Pharm. Assoc. 16, 1045—1052; Swanson, J. Americ. Pharm. Assoc., 16, 296—301.

Extrakt II Aconitysat aus Knollen (unverdünnt)

Tiergewicht	Dosis pro Tier	Dosis pro kg Tier	
595 g	0,29 ccm	0,50 ccm	überlebt
600 g	0,36 ccm	0,60 ccm	„
520 g	0,36 ccm	0,70 ccm	„
590 g	0,47 ccm	0,80 ccm	„
580 g	0,52 ccm	0,90 ccm	„
540 g	0,54 ccm	1,00 ccm	Tod nach 1 Std.

Extrakt III Aconitysat aus Blättern (unverdünnt).

Tiergewicht	Dosis pro Tier	Dosis pro kg Tier	
625 g	0,37 ccm	0,60 ccm	überlebt
640 g	0,44 ccm	0,70 ccm	„
500 g	0,40 ccm	0,80 ccm	„
435 g	0,39 ccm	0,90 ccm	„
490 g	0,46 ccm	0,95 ccm	„ (starke Krämpfe)
650 g	0,65 ccm	1,00 ccm	„ (starke Krämpfe)
705 g	0,70 ccm	1,00 ccm	Tod nach 2 Std.

Die Aconitysatlösungen wurden unverdünnt eingespritzt. Auffälig war, dass hier bei der tödlichen Grenzdosis der Tod bedeutend langsamer eintrat als bei der reinen Aconitinlösung, was auf eine verlangsamte Resorption durch die (kolloidalen) Beimengungen der Extrakte schliessen lässt.

Die tödliche Grenzdosis war:

für Extrakt I 0,65 ccm/kg Tier
„ „ II 1,00 ccm/kg Tier
„ „ III 1,00 ccm/kg Tier

Es entspricht also nach der Giftwirkung am Meerschweinchen

1 ccm von Extrakt I 0,0844 mg wirksamem Aconitin
1 ccm „ „ II 0,055 mg „ „
1 ccm „ „ III 0,055 mg „ „

11. Wertbestimmung am isolierten Froschherz.

Bei der Wertbestimmung der Aconitinextrakte am isolierten Froschherz wurde zunächst eine vor kurzem veröffentlichte Methode[1] verwendet, die aber dann in einigen Punkten geändert wurde. Nach *Brandt* liegt die Grenzkonzentration, bei der noch eine Peristaltik am Froschherzen auftritt, bei $1:750\,000 — 1:10^6$. Bei einem Inhalt von 1 ccm der Straub'schen Kanüle zeigte sich, dass noch bei einer Verdünnung von $1:4.10^6$ nach längerer Latenzzeit deutliche Peristaltik

[1]) Brandt, Archiv f. exp. Path. u. Pharm., 156, S. 203.

zu beobachten war. Möglicherweise lassen sich diese Unterschiede abgesehen von der Aenderung des Kanüleninhalts (0,5 ccm bei Brandt) auf die mit der Temperatur, Witterung und Jahreszeit sich ändernde Empfindlichkeit der Froschherzen zurückführen. Die Vergrösserung des Kanüleninhalts auf 1 ccm wurde deshalb vorgenommen, um den durch den toten Raum im Froschherz entstehenden Fehler möglichst herabzusetzen. Als Vergleichslösung wurde nach längerem Ausprobieren eine Aconitinnitratlösung $1:2{,}3 \cdot 10^6$ in Froschringer gewählt, da mit dieser Lösung bei Herzen von Esculenten (Mainfröschen) mittlerer Grösse (ca. 40 g) noch innerhalb 10 Minuten Peristaltik eintrat, während bei niederen Konzentrationen diese weniger scharf und nach einer längeren Latenzzeit zu beobachten war. Höher konzentrierte Lösungen waren deshalb nicht brauchbar, weil hier bei der rasch eintretenden Peristaltik die Latenzzeiten auch von Lösungen mit grösseren Konzentrationsunterschieden zu nahe beieinander liegen. Ausserdem war eine zu hohe Konzentration bei der schädlichen Wirkung des Alkohols der Aconitysatextrakte auf die Froschherzen nicht erwünscht; denn der Alkohol konnte durch Abdampfen bei der Zersetzlichkeit der Aconitinlösungen nicht entfernt werden.

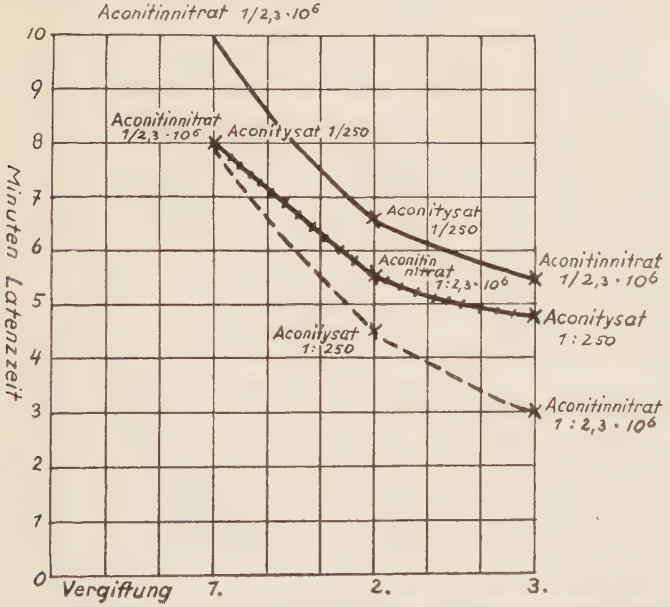
Als Kriterium für die Gleichheit der Lösungen wurden aus den auf Seite 4 erwähnten Gründen nicht die Peristaltikkurven genommen, sondern die Länge der Latenzzeit von der Zugabe der Lösungen bis zum Eintritt der Peristaltik bei mehreren Vergiftungen am gleichen Herz. Diese ändert sich zwar, wie Brandt richtig erwähnt, im Sinne einer Verkürzung nach jeder Vergiftung, d. h. das Herz wird immer giftempfindlicher, da ein Teil der Lösung in die Nerven- und Muskelelemente des Herzens eindringt und nicht mehr auswaschbar ist. Werden jedoch die Versuche so gemacht, dass man die Giftlösung eine bestimmte Zeit (nicht länger als 10 Minuten) auf das Herz bis nach Eintreten der Peristaltik einwirken lässt, dann genau $^1/_2$ Stunde mit Ringer auswäscht, wieder die gleiche Zeit vergiftet usw., so erhält man eine Kurve mit absteigenden Latenzzeiten bezw. ansteigender Giftempfindlichkeit mit der Zahl der Vergiftungen, die sich zum Vergleich einer unbekannten Lösung mit einer bekannten verwenden lässt. Man braucht nur in die Reihe der Vergiftungen eine unbekannte Lösung zwischen 2 bekannte und umgekehrt eine bekannte zwischen 2 unbekannte einzuschalten. Trägt man dann die Vergiftungszeiten graphisch auf, so liegen alle 3 Zeiten auf einer Kurve, wenn beide Lösungen identisch sind. Liegt die unbekannte oberhalb oder unterhalb der Kurve, so hat sie eine geringere oder grössere Konzentration als die bekannte. Nach dieser Methode wurde der

Gehalt der 3 Aconitysatextrakte an wirksamem Aconitin bestimmt; allerdings wurden die Versuche etwas erschwert durch den Gehalt der Extrakte an anderen Alkaloiden neben dem Aconitin und sonstigen Beimengungen, die störend wirkten. So zeigte sich bei allen 3 Extrakten nach Zugabe der verdünnten Lösungen sofort eine bedeutende Vergrösserung der Schlaghöhe des Herzens (also eine Digitalisähnliche Wirkung), die der Aconitinwirkung vorausging. Auf den Alkohol lässt sich dies nicht beziehen, da Alkohol in den in Frage kommenden Konzentrationen im Gegenteil eine Verminderung der Schlaghöhe hervorruft. Die Reinheit der Präparate nahm anscheinend in der Reihenfolge Extrakt I, II, III ab; während die Extrakte I und II („Aconitysat" und Aconitysat aus Wurzelknollen) noch recht gut übereinstimmende Resultate ergaben, kam man bei Extrakt III (Aconitysat aus Blättern), das wohl vorhandene Begleitstoffe enthielt, erst nach zahlreichen Versuchen zu einigermassen übereinstimmenden Ergebnissen.

	Aconitinnitrat		Aconitysat I	
Versuch	Verdünnung	Peristaltik nach Minuten	Verdünnung	Peristaltik nach Minuten
1	1 : 1,5. 10^6 1 : 1,2. 10^6 1 : 1,3. 10^6 1 : 1,5. 10^6	$2^1/_4$ $4^3/_4$ $6^1/_2$	1 : 130	5
2	1 : 1,3. 10^6 1 : 1,5. 10^6	$8^1/_2$ $4^1/_2$	1 : 130 1 : 130 1 : 130	$3^1/_2$ $1^3/_4$ $2^1/_4$
3	1 : 1,7. 10^6 1 : 1,7. 10^6	$9^1/_2$ $5^1/_4$	1 : 170	$6^3/_4$
4	1 : 1,7. 10^6 1 : 1,7. 10^6	$6^1/_2$ $3^1/_2$	1 : 170	3
5 30 g Esc.			1 : 250 1 : 250	$13^1/_2$ $7^1/_4$
6 45 g Esc.	1 : 2,3. 10^6	$4^1/_2$	1 : 250 1 : 250	8 3
7 41 g Esc.	1 : 2,3. 10^6 1 : 2,3. 10^6	10 $5^1/_2$	1 : 250	$6^1/_2$
8	1 : 2,3. 10^6	$8^1/_2$	1 : 250	$5^1/_2$
9 60 g Esc.	1 : 10^6	8 $5^1/_2$ $4^3/_4$		

Versuche mit Extrakt I.

Nach einigen Vorversuchen ergab Versuch 6 und 7, dass eine Aconitysatlösung 1:250 einer Aconitinnitratlösung 1:2,3 . 10^6 entspricht, die Werte für die Latenzzeit bis zum Auftreten der Peristaltik auf der Ordinate und die Zahl der Vergiftungen auf der Abscisse aufgetragen ergeben deutliche stetig abfallende Kurven (Abbildung 1). Ebenso zeigt sich der stetige Abfall bei mehreren Vergiftungen mit einer reinen Aconitinlösung (Verdünnung 1:10^6) bei der Kurve von Versuch 9 (Abbildung 1). (Bei letzterem Versuch war das Froschgewicht 60 g, daher die hohe Konzentration).



Versuch	Verdünnung Extrakt II	Peristaltik n. Minuten	Verdünnung Aconitinnitrat	Peristaltik n. Minuten	Verdünnung Extrakt III	Peristaltik n. Minuten
10 35 g Esc.	1:180 1:180	10 5	1:2,3. 10^6	$6^1/_2$	1:180 1:150	$12^1/_2$ $5^1/_2$
11 30 g Esc.	1:180 1:180	$5^1/_2$ $4^1/_2$	1:2,3. 10^6 1:2,3. 10^6	$7^1/_2$ 3		
12 45 g Esc.			1:2,3. 10^6	11	1:120	8
13 45 g Esc.			1:2. 10^6	2	1:100 1:100	8 $1^1/_2$
14 g Esc .			1·7,5. 10^5 1:2. 10^6 1:2. 10^6	3 $6^1/_2$ 3	1:100	8

Versuche mit Extrakt II und III.

Aus Versuch 10 und 11 ersieht man, dass der Extrakt II (Aconitysat aus Knollen) in einer Verdünnung 1:180 dieselbe Wirkung hat wie eine Aconitinnitratlösung $1:2{,}3 \cdot 10^6$, während der Extrakt III (Aconitysat aus Blättern) in Verdünnung 1:180 und 1:150 bedeutend weniger wirksam ist. Versuch 13 und 14 ergibt, dass der Extrakt III in einer Verdünnung 1:100 etwa einer Aconitinnitratlösung $1:2 \cdot 10^6$ entspricht, im einen Fall lag der Wert etwas oberhalb, im andern unterhalb der idealen Kurve (eine genaue Ermittlung war hier wegen der störenden grossen Verunreinigungen sehr schwierig.

Zusammenfassend findet man also nach dieser Methode folgende Werte

Extrakt I verdünnt 1:250 entspricht einer Aconitinnitratlösung $1:2{,}3 \cdot 10^6$ („Aconitysat")

Extrakt II verdünnt 1:180 entspricht einer Aconitinnitratlösung $1:2{,}3 \cdot 10^6$ (Ac. aus Knollen)

Extrakt III verdünnt 1:100 entspricht einer Aconitinnitratlösung $1:2 \cdot 10^6$ (Ac. aus Blättern)

Berücksichtigt man das Moleculargewichtsverhältnis

$$\frac{\text{Aconitin}}{\text{Aconitinnitrat}} = \frac{645}{798},$$

so entspricht 1 ccm von:

„Aconitysat"	0,0881 mg	Aconitin
Aconitysat aus Knollen	0,0630 mg	„
Aconitysat aus Blättern	0,0404 mg	„

Vergleicht man diese Werte mit den aus der Ermittlung der minimalen letalen Dosis gefundenen:

Aconitingehalt in mg/ccm

	Aconitysat I	Aconitysat aus Knollen II	Aconitysat aus Blättern III
aus min. let. Dosis am Meerschweinchen	0,0844	0,055	0,055
aus „Peristaltikdosis" am Froschherz	0,0881	0,063	0,040

so stimmen beide Werte für die ersten zwei Präparate verhältnismässig gut überein, während das dritte Präparat nach beiden Methoden doch ziemlich verschiedene Resultate ergibt; dies kann man auf die Begleitstoffe zurückführen, die bei diesem Extrakt besonders auffallen. Man muss berücksich-

tigen, dass am isolierten Froschherz die Gesamtheit aller in den Präparaten enthaltenen Stoffe sofort zur Wirkung gelangen kann, wobei eventuell Nebenwirkungen antagonistischer Art besonderen Einfluss gewinnen können. Bei den Versuchen am Meerschweinchen muss dagegen der Wirkung zunächst die Resorption und der Transport an die Erfolgsorgane vorhergehen. Bestehen nun Unterschiede in der Resorbierbarkeit oder in der Organspezifität der verschiedenen Extraktstoffe, so ist es leicht erklärlich, dass dann die Prüfung am Meerschweinchen und am isolierten Froschherz nicht völlig parallel laufende Resultate liefert.

Brandt gibt die Genauigkeit seiner Methode zu ± 30—40% an. Es darf hier darauf hingewiesen werden, dass die Ergebnisse der Prüfung am Meerschweinchen und am Froschherz

bei Extrakt I nur um 4,2%
„ „ II „ 12,7%
„ „ III „ 27,3%

von einander abweichen, also durchaus innerhalb der Fehlergrenze liegen.

Zusammenfassung.

In der obigen Arbeit wurden Alkoholextrakte aus Wurzelknollen und Blättern von Aconitum Napellus pharmakologisch ausgewertet.

Die Arbeit ist insofern von Interesse, da eine absolut zuverlässige chemische Wertbestimmungsmethode für das Aconitin nicht besteht. Die Aconitum-Präparate sind daher trotz ihrer guten analgetischen und antipyretischen Wirkung in Deutschland nur noch wenig gebräuchlich, nicht zuletzt wegen ihrer Zersetzlichkeit und der Schwierigkeit einer richtigen Dosierung. Für ihre Wiedereinführung in grösserem Umfang ist eine einfache und zuverlässige pharmakologische Auswertungsmethode eine Grundbedingung.

Die Präparate wurden nach folgenden Methoden ausgewertet:

1. Durch Bestimmung der minimalen letalen Dosis am Meerschweinchen, ein einfaches und ziemlich genaues Verfahren;

2. durch Ermittlung der Latenzzeit am isolierten Froschherzen von der Zugabe des Giftes bis zum Eintreten der Peristaltik. Hier sind die Fehlerquellen grösser, wohl weil die in den Pflanzenauszügen neben dem Aconitin noch vorhandenen Stoffe eine Rolle spielen. So waren die Ergebnisse nach beiden Verfahren etwas verschieden: Die Extrakte I und II (aus Wurzeln) ergaben eine verhältnismässig gute

Uebereinstimmung der Resultate, während bei Extrakt III (aus Blättern) ein ziemlicher Unterschied in den Werten zu beobachten war. Immerhin liegen die Abweichungen noch innerhalb der Fehlergrenzen, die in der Literatur für die Froschherzmethode erwähnt sind.

Die Methode der Bestimmung der letalen Dosis am Meerschweinchen erscheint genauer, erfordert aber relativ grössere Mengen der aconitinhaltigen Präparate (mindestens 0,03 mg pro Tier für einen Versuch), während bei der Froschherzmethode für einen Versuch 0,0003 mg genügt, also der 100. Teil der aconitinhaltigen Substanz.

Die nach beiden Methoden geprüften Aconitysatpräparate entsprechen in ihrer Wirkung einem Aconitingehalt von:

Geprüft nach	„Aconitysat"	Aconitysat aus Knollen	Aconitysat aus Blättern
Methode I	0,0844 mg/ccm	0,055 mg/ccm	0,055 mg/ccm
Methode II	0,0881 mg/ccm	0,063 mg/ccm	0,040 mg/ccm

Als stark wirksame Mittel dürfen diese Präparate nur sehr vorsichtig unter genauer Berücksichtigung ihres Aconitingehalts angewandt werden.

Um die Haltbarkeit der Aconitysate nachzuprüfen wurden nach 5 Monaten noch einmal Bestimmungen der letalen Dosis an Meerschweinchen vorgenommen; es ergaben sich dabei folgende Werte:

Extrakt	I	„Aconitysat"	0,6 ccm/kg	Tier
„	II	Aconitysat aus Wurzeln	1,0 ccm/kg	Tier
„	III	Aconitysat aus Blättern	1,0 ccm/kg	Tier

Die Präparate waren also in ihrer Wirksamkeit nach 5 Monaten gleich geblieben.

Zum Schluss meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor *Dr. Flury* für die Ueberlassung der Arbeit und die liebenswürdige Unterstützung meinen ergebensten Dank aussprechen.

Lebenslauf.

Ich wurde am 28. Juli 1894 als Sohn des Fabrikanten Carl Dittmar zu Heilbronn geboren. Nach Besuch des dortigen humanistischen Gymnasiums legte ich Juni 1912 das Abitur ab. Bis Kriegsausbruch war ich im Ausland (franz. Schweiz und England), stellte mich dann als Kriegsfreiwilliger, wurde November 1917 bei Cambrai schwer verwundet, kam in englische Gefangenschaft und wurde Frühjahr 1918 ausgetauscht. Oktober 1918 begann ich mein Chemiestudium an der Universität München. Nach Absolvierung meiner beiden Verbandsexamina machte ich am Chem.-Institut der Universität Würzburg meine Doktorarbeit und promovierte im Juli 1926 zum Dr. phil. Ich war dann bei Herrn Geheimrat Dr. *Dimroth* am Chem. Institut der Universität Würzburg als Privatassistent tätig. Da ich beabsichtige, physiologisch-chemisch zu arbeiten, begann ich 1928 zu München mein Medizinstudium. Nach 3 Semestern bestand ich in Würzburg das Physikum und Januar 1932 das Mediz. Staatsexamen.

Hiermit versichere ich ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst habe.

Würzburg, im Januar 1932.